

Статья поступила в редакцию 10.04.2017 г.

Лебедева Е.И., Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Мегрелидзе Е.В., Горбачева Т.И.

Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул

ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Предмет исследования. Проведена сравнительная оценка клинических и параклинических характеристик 196 пациенток с первичными репродуктивными потерями и 123 женщины с благоприятным исходом первой беременности.

Цель исследования – выявить наследственные, клинические и параклинические факторы риска первичных репродуктивных потерь.

Методы исследования. Проведен анализ анамнестических данных, результатов клинических и стандартных лабораторных исследований, дополнительно определялись показатели гемостазиограммы, уровень гомоцистеина, молекулярно-генетическое тестирование по четырём генам, кодирующим компоненты системы гемостаза и фолатного цикла. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Основные результаты. Факторами первичных репродуктивных потерь являются соматическая и гинекологическая отягощенность, а также эндогенные (наследственная отягощенность по артериальной гипертензии и тромбофилиям, наличие синдрома артериальной гипертензии, гиперкоагуляционный синдром, дезагрегационная тромбоцитопатия, гипергомоцистеинемия и носительство гомозиготных патологических аллелей генов, кодирующих фибринолиз и обмен фолатов) и экзогенные (никотинозависимость и гормональная контрацепция) факторы тромбогенного риска.

Выводы. Сочетанная соматическая и гинекологическая патология, нарушения в системе гемостаза, комбинации наследственных и приобретенных факторов тромбогенного риска преобладают у пациенток с первичными репродуктивными потерями, причем последующие беременности только у 37,3 % таких пациенток завершаются благоприятно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичные репродуктивные потери; гемостаз; тромбофилия; факторы тромбогенного риска.

Lebedeva E.I., Belnitskaya O.A., Kravtsova E.S., Megrelidze E.V., Gorbacheva T.I.

Altai State Medical University, Barnaul

THE RISK FACTORS FOR INITIAL REPRODUCTIVE LOSS

Objective. 196 patients with initial reproductive loss and 123 patients with favorable outcomes of their pregnancy as a control group.

The purpose of our research – to detect genetic, clinical and paraclinical risk factors for initial reproductive loss.

Methods. Analysis of anamnestic data, clinical and standard lab tests results was made, in addition we evaluated hemostasiogram indices, homocysteine level, molecular genetic analysis for 4 genes coded components of hemostasis and folate cycle. Statistically significance is attained when a p-value less then 0,05.

Results. The risk factors for initial pregnancy loss was determined as somatic and gynecological burden, inherited thrombogenic risk factors such as burdened familial history in thrombophilia and arterial hypertension, existence of arterial hypertension, hypercoagulation syndrome, deaggregating thrombocytopathy, hyperhomocysteinemia and homozygous care of genes responsible for fibrinolysis and folate exchange, and acquired thrombogenic risk factors such as nicotine dependence and hormonal contraception.

Conclusion. Mixed somatic and gynecological pathology, abnormalities in hemostasis, combination of inherited and acquired thrombogenic risk factors dominates in women with initial reproductive loss, though only 37,3 % such pregnancies have favorable outcome.

KEY WORDS: initial reproductive loss; hemostasis; thrombophilia; thrombogenic risk factors.

Потерянные беременности составляют 15-20 % всех желанных беременностей, из них ранние репродуктивные потери составляют до 75 %. В РФ количество самопроизвольных аборт в течение последних 15 лет выросло с 6,9 % до 16,4 % [1-3]. Особенно актуальными являются потери первой беременности, как демонстрация отягощенности здоровья женщин, только вступивших в репродуктивный возраст. Среди основных причин ранних репродуктивных потерь выделяют хромосомные, инфекционные, эндокринные, иммунные, а также внутриматочную патологию и тромбофилические состояния [2-4]. Последние обусловлены наличием тех или иных врожденных и приобретенных факторов тромбогенного риска [5-8]. Анализ литературы показывает неоднозначность мнения специалистов относительно роли ряда мутаций и полиморфизмов генов – участников системы гемостаза и антифосфолипидного синдрома (АФС) в развитии ранних репродуктивных потерь [9-12].

Цель исследования – выявить наследственные, клинические и параклинические факторы риска первичных репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная группа была сформирована из 196 пациенток с первичными репродуктивными потерями в анамнезе в виде самопроизвольного прерывания беременности при сроке от 5 до 8 недель гестации, представленными замершими беременностями (77,3 %) и прерываниями по типу отслойки плодного яйца

(22,7 %). **Критерии включения:** первичные ранние потери маточной беременности, возраст от 19 до 35 лет, зарегистрированный брак. **Критерии исключения:** экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания и ВИЧ-инфекция. Контрольная группа была представлена 123 первобеременными со спонтанно наступившей беременностью и рождением здорового ребенка.

Период проспективного наблюдения составил от 16 до 24 месяцев для оценки реализации репродуктивной функции пациентками основной группы. Проводился анализ анамнестических данных, результатов клинических и параклинических исследований (обследование на ИППП методом ПЦР и ИФА, исследование гормонов гипофиза, яичников, надпочечников и щитовидной железы в сыворотке крови, фибриногена в плазме крови, РФМК, Д-димер, XIIa-зависимый фибринолиз, число тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов на агрегометре – АДФ в дозе $2,0 \times 10^{-5}$ М, агрегация тромбоцитов на агрегометре – адреналин 10 мкг/мл) на этапе первичной репродуктивной потери у пациенток основной группы и при взятии на учет по беременности у женщин в контрольной группе. Дополнительно всем женщинам в группах проводилось молекулярно-генетическое тестирование по четырём генам, кодирующим компоненты системы гемостаза и фолатного цикла (G1691A гена FV, G20210A гена FII, 6754G/5G гена PAI-1, C677T гена MTHFR), а также определение концентрации гомоцистеина в крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0.360.0. Для количественных показателей параметры описательной статистики в виде интервала 2,5-97,5 %, n – число наблюдений. Использовались непараметрические критерии Манна-Уитни для проведения анализа различий в двух независимых груп-

Корреспонденцию адресовать:

ЛЕБЕДЕВА Екатерина Игоревна,
656038, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д. 81, кв. 26.
Тел.: +7-962-803-99-82.
E-mail: mory-ekaterina@yandex.ru

пах по количественным показателям, и χ^2 Пирсона для качественных характеристик, распределение которых отличалось от нормального. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ семейной отягощенности по заболеваемости до 55 лет основными болезнями старения родителей женщин в группах сравнения выявил значимое преобладание таковых у пациенток с первичными репродуктивными потерями: артериальная гипертензия (62,3 % и 34,1 %; $\chi^2 = 23,89$; $p = 0,0001$), тромбозы и тромботические осложнения (28,2 % и 16,4 %; $\chi^2 = 5,85$; $p = 0,015$), патология эндокринной системы, включающая сахарный диабет и заболевания щитовидной железы (22,6 % и 12,0 %; $\chi^2 = 5,27$; $p = 0,021$). Частота онкопатологии у родителей пациенток основной группы и женщин в контрольной была идентичной, но гинекологическая локализация значимо преобладала в основной группе (26,1 % и 16,3 %; $\chi^2 = 5,31$; $p = 0,036$).

Значимых различий перинатального анамнеза, становления менструальной функции, полового дебюта, частоты и длительности применения контрацепции у женщин в группах сравнения не было. Пациентки с первичными репродуктивными потерями, по сравнению с женщинами группы контроля, значимо чаще использовали гормональную контрацепцию (32,5 % и 19,4 %, $\chi^2 = 6,08$; $p = 0,013$) и были никотинозависимыми (33,4 % и 18,8 %, $\chi^2 = 4,34$; $p = 0,037$). В структуре экстрагенитальных заболеваний (табл. 1) у пациенток основной группы значимо чаще, по сравнению с контролем, наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей (что косвенно указывает на снижение местного и гуморального иммунитета), артериальная гипертен-

зия, заболевания эндокринной системы, а также аутоиммунная патология, как показатель дисфункции иммунной системы. Среднее количество соматических заболеваний, приходящихся на одну пациентку основной группы, составило 4,2, тогда как на женщину контрольной группы — только 2,4.

В основной группе достоверно чаще беременность была незапланированной (38,2 % и 26,1 %; $\chi^2 = 5,09$; $p = 0,024$). У пациенток с первичными репродуктивными потерями значимо чаще, чем в группе контроля, выявлялись воспалительные заболевания женских половых органов (36,2 % и 15,6 %; $\chi^2 = 16,11$; $p = 0,001$), нарушения менструальной функции (27,3 % и 16,5 %; $\chi^2 = 4,98$; $p = 0,025$), а также инфекции, передающиеся половым путем (58,3 % и 31,6 %; $\chi^2 = 21,19$; $p = 0,0001$), которые были представлены преимущественно хламидиями (28,3 % и 16,2 %; $\chi^2 = 5,85$; $p = 0,015$), ВПЧ (53,1 % и 26,7 %; $\chi^2 = 21,22$; $p = 0,0001$) и микобактериальными ассоциациями (68,4 % и 53,6 %; $\chi^2 = 6,99$; $p = 0,009$). У пациенток основной группы чаще, чем в контрольной, в гемостазиограммах выявлялся гиперкоагуляционный синдром (34,2 % и 18,6 %; $\chi^2 = 8,95$; $p = 0,002$), маркерами которого служили повышение уровня РФМК, гиперфибриногенемия, снижение активности ХПа-зависимого фибринолиза. Патология тромбоцитарного звена гемостаза также встречалась чаще у пациенток с первичными репродуктивными потерями: тромбоцитопения (28,2 % и 14,0 %; $\chi^2 = 8,77$; $p = 0,003$) и дезагрегационная тромбоцитопатия (36,1 % и 18,4 %; $\chi^2 = 11,17$; $p = 0,0008$). Доля гипергомоцистемии в основной группе оказалась значимо выше, чем в контрольной (22 % и 11,3 %; $\chi^2 = 3,95$; $p = 0,046$).

Пациентки с первичными репродуктивными потерями значимо чаще, чем женщины контрольной группы, являлись носительницами патологических аллелей генов гемостаза (табл. 2) (63,2 % и 42,6 %; $\chi^2 =$

Таблица 1
Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток с первичными репродуктивными потерями

Экстрагенитальная патология	Основная группа (n = 196)	Контрольная группа (n = 123)	ОШ	95% ДИ	p
Заболевания органов ЖКТ	82 (42 %)	35 (28,8 %)	2,3	1,1-4,8	0,015
Эндокринная патология (заболевания щитовидной железы, ожирение, СД)	51 (26 %)	20 (16,2 %)	2,2	1,0-3,7	0,041
Заболевания верхних дыхательных путей	46 (23,5 %)	17 (14,2 %)	2,0	1,3-3,8	0,035
Артериальная гипертензия	45 (22,9 %)	14 (12 %)	2,3	1,1-4,9	0,009
Аутоиммунные заболевания (АИТ, бронхиальная астма, гломерулонефрит, аллергические реакции)	35 (18 %)	10 (8,2 %)	2,0	1,0-3,8	0,015

Сведения об авторах:

ЛЕБЕДЕВА Екатерина Игоревна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: mory-ekaterina@yandex.ru

БЕЛЬНИЦКАЯ Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: belnickaya@yandex.ru

КРАВЦОВА Елена Станиславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

МЕГРЕЛИДЗЕ Елена Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: megre@mail.ru

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tg72@bk.ru

12,8; $p = 0,003$) за счёт их гомозиготных вариантов: 675 4G/5G гена PAI (27,8 % и 14,5 %; $\chi^2 = 7,22$; $p = 0,007$) и C677T гена MTHFR (22,1 % и 12,3 %; $\chi^2 = 4,82$; $p = 0,028$).

Наличие значимых различий в анамнестических, клинических и параклинических характеристиках женщин в сравниваемых группах позволило нам выделить факторы риска первичных перинатальных потерь с преобладанием среди них общепринятых факторов тромбогенного риска: эндогенных (семейный тромбогенный анамнез, комбинации носительства аномальных аллелей генов, контролируемых фибринолиз и обмен фолатов, гипергомоцистеинемия и артериальная гипертензия) и экзогенных (никотинозависимость, использование гормональной контрацепции).

Комбинации факторов тромбогенных рисков представлены на рисунке.

В течение двух лет наблюдения у пациенток основной группы беременность наступила в 62 % случаев, из них в 40 % случаев женщины были родоразрешены в доношенном сроке.

ВЫВОДЫ:

Пациентки с первичными репродуктивными потерями значимо чаще, чем женщины с благоприятными исходами первой беременности, имели семейную отягощенность по артериальной гипертензии и тромбозам, страдали эндокринными и аутоиммунными заболеваниями, артериальной гипертензией, забо-

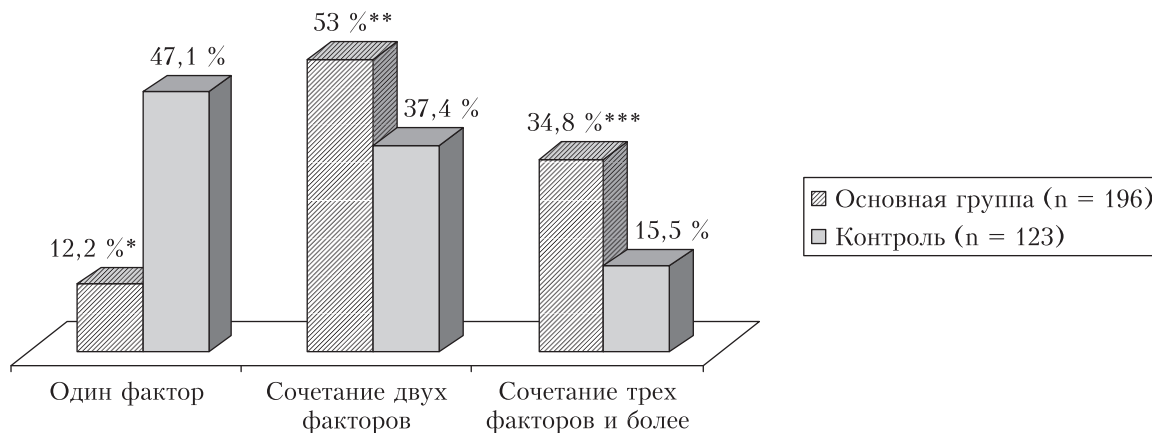
Таблица 2
Носительство аномальных аллелей
генов системы гемостаза у пациенток
с первичными репродуктивными потерями

Группа	Нормальный аллель	Патологическая гетерозигота	Патологическая гомозигота
Полиморфный локус G1691A гена V фактора			
	G/G	G/A	A/A
Основная	193 (98,5%)	3 (1,5%)	0 (0,0%)
Контрольная	122 (99,1%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Полиморфный локус G20210A гена протромбина			
	G/G	G/A	A/A
Основная	188 (96%)	8 (4,0%)	0 (0,0%)
Контрольная	120 (97,5%)	3 (2,4%)	0 (0,0%)
Полиморфный локус 675 4G/5G гена PAI			
	5G/5G	4G/5G	4G/4G
Основная	52 (26,5%)	76 (38,7%)	54 (27,8%)
Контрольная	58 (47,3%)	47 (42,2%)	18 (14,5%)
Полиморфный локус C677T гена MTHFR			
	C/C	C/T	T/T
Основная	67 (34,1%)	86 (43,8%)	43 (22,1%)
Контрольная	62 (51%)	46 (36,7%)	15 (12,3%)

леваниями желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, нарушениями менструальной функции и воспалительными заболеваниями женских половых органов, ассоциированными с инфекциями, передающимися половым путем, использовали гор-

Рисунок
Сочетание экзогенных факторов риска тромбозов и нарушений показателей коагуляционного
и тромбоцитарного гемостаза у пациенток с первичными ранними потерями маточной беременности

Примечание: * $p = 0,00001$; ** $p = 0,0001$; *** $p = 0,0002$.



Information about authors:

LEBEDEVA Ekaterina Igorevna, post-graduate student, chair of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: mory-ekaterina@yandex.ru

BELNITSKAYA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, chair of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: belnickaya@yandex.ru

KRAVTSOVA Elena Stanislavovna, candidate of medical sciences, docent, chair of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

MEGRELIDZE Elena Viktorovna, candidate of medical sciences, assistente, chair of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: megre@mail.ru

GORBACHEVA Tatyana Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, chair of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tg72@bk.ru

мональную контрацепцию, были никотинозависимы и беременность не планировали.

Гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляционный и гиперагрегационный синдромы, носительство гомозиготных патологических аллелей генов, кодирующих фибринолиз и обмен фолатов значимо чаще выявлялись у пациенток с первичными репродуктивными потерями, по сравнению с женщинами в контрольной группе.

Наличие факторов тромбогенного риска (эндогенных и экзогенных) и их комбинации преобладало у пациенток с первичными репродуктивными потерями, по сравнению с женщинами с благоприятными исходами первой беременности.

У пациенток основной группы, планирующих беременность в течение последующих двух лет, беременность наступила в 75,5 % случаев, но закончилась родами в срок в 40 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Starodubov VI, Sukhanova LP, Sychenkov YuG. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social aspects of population health*. 2011; (6): [electronic magazine]. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru/> / Russian (Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. № 6. [электронный журнал]. Доступно на: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru/>)
2. Salov IA. Non-developing pregnancy. Saratov: Publishing house SGSM, 2010. 336 p. Russian (Салов И.А. Неразвивающаяся беременность. Саратов: Издательство СГМУ, 2010. 336 с.)
3. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Unintention of pregnancy: a guide for practicing doctors. M.: LLC "Medical News Agency", 2010. 536 p. Russian (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2010. 536 с.)
4. Agarkova IA. Non-developing pregnancy: the problem of pre-gravitation preparation and reduction of reproductive losses. *Medicine of Urgent Conditions*. 2011; 36(5): 17-18. Russian (Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидарной подготовки и снижения репродуктивных потерь // Медицина неотложных состояний. 2011. Т. 36, № 5. С. 17-18.)
5. Momot AP, Lydina IV, Zorenko VYu, Borisova OG, Tsyvkina LP, Taranenko IA. Risk factors for in vitro fertilization failure in patients with hemostatic disorders and there correction. *Hematology and Transfusiology*. 2013; 58(2): 18-22. Russian (Момот А.П., Лыдина И.В., Зоренко И.Ю., Борисова О.Г., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58, № 2. С. 18-22.)
6. Momot AP, Taranenko IA, Trukhina DA, Romanov VV. Features of vascular-platelet hemostasis for various periods of physiological pregnancy. *Medical alphabet. Modern laboratory*. 2014; 1(2): 27-31. Russian (Момот А.П., Тараненко И.А., Трухина Д.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2014. Т. 1, № 2. С. 27-31.)
7. Momot AP, Kiryushchenkov PA, Trukhina DA, Taranenko IA, Tomilina OP, Pykhiteeva MV, Fadeeva NI, Tsyvkina LP, Serdyuk GV, Belozеров DY, Romanov VV. Reference ranges for von Willebrand factor and ADAMTS-13 metalloproteinase levels and activity and platelet activity in physiological pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; (2): 46-52. Russian (Момот А.П., Кирющенков П.А., Трухина Д.А., Тараненко И.А., Томилина О.П., Пыхтеева М.В., Фадеева Н.И., Цыпкина Л.П., Сердюк Г.В., Белозеров Д.Е., Романов В.В. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 46-52.)
8. Bitsadze VO, Makatsariya AD, Hizroeva DH, Makatsariya NA, Yashenina EV. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical medicine*. 2012; (5): 22-29. Russian (Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. 2012. № 5. С. 22-29.)
9. Kholmanskikh NA, Chistyakova GN, Pestryaeva LA, Tretyakova TB, Dankova IV, Kinzhalova SV. Haemostasiological disorders in women with hereditary thrombophilia and obstetric pathology under sexually transmitted infections. *Tromboz, gemostaz i Reologia*. 2012; (3): 60-65. Russian (Холманских Н.А., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., Третьякова Т.Б., Данькова И.В., Кинжалова С.В. Гемостазиологические нарушения у женщин с генетической тромбофилией и акушерской патологией в анамнезе на фоне заболеваний, передающихся половым путем // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 3. С. 60-65.)
10. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis*. 2013; 51(6): 420.
11. Heit J. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. Eds. Kithens CS, Kesler CM, Konkle BA. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. P. 205-239.
12. Torabi R, Zarei S, Zeraati H et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J. Reprod. Infertil*. 2012; 13(2): 89-94.

